

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開平5-306108

(43)公開日 平成5年(1993)11月19日

(51)Int.Cl.⁵
C 0 1 B 25/32
C 0 1 G 23/00
// A 6 1 L 27/00

識別記号 M
C
J 7180-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全3頁)

(21)出願番号 特願平4-112602

(22)出願日 平成4年(1992)5月1日

(71)出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72)発明者 入江 洋之

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(74)代理人 弁理士 鈴江 武彦

(54)【発明の名称】 β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体の製造方法

(57)【要約】

【目的】 α -リン酸三カルシウム(TCP)相が混在せず、かつ、 β -TCPおよびチタン酸カルシウムを十分に複合化できる β -TCP-チタン酸カルシウム複合体の製造方法を提供する。

【構成】粒子径1 μ m以下の水酸化アパタイト粉末および酸化チタン粉末をモル比が2:1になるように夫々秤量し、ジルコニア製ボールミルポットに入れる。さらに、10重量%ポリアクリル酸アンモニウム塩水溶液を加え、回転混合してスラリーを得る。スラリーを所望の形状に成形した後乾燥させ、得られた成形体を1100°Cで1時間焼成する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水酸化アパタイト粉末または β -リン酸三カルシウム粉末を含有する水酸化アパタイト粉末と酸化チタンとを混合した後、焼成して β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体を得ることを特徴とする β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

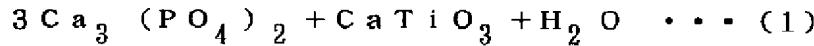
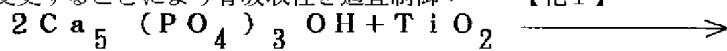
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、 β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 リン酸カルシウム系化合物は、生体親和性に優れ、骨組織と直接結合することから、人工骨や骨補綴材のようなインプラントに用いられている。特に β -リン酸三カルシウム $[Ca_3(PO_4)_2]$ （以下、 β -TCPと記す）は、骨に吸収され易く、骨組織に埋入した後に容易に自家骨に置換される性質を有している。しかしながら、 β -TCPを実際に使用する場合には、体内に埋入する部位や用途に応じて骨へ吸収される度合い（以下、骨吸収性と記す）や、骨と直接結合したり、骨に置換されて自家骨化するような、いわゆる、生体活性を制御する必要がある。

【0003】 このような β -TCPの骨吸収性および生体活性を制御する手段としては、骨吸収性を有しないチタン酸カルシウム $(CaTiO_3)$ と β -TCPを複合化することが行われている。一般に、チタン系金属は、比較的介在組織を形成せずに骨組織と結合することが知られているが、これは、チタン系金属の表面にチタン酸カルシウムが生成するためと考えられている。そこで、 β -TCPとチタン酸カルシウムを複合化することにより、 β -TCPの生体活性を損なうことなく、骨吸収性を低減することができる。このような β -TCPとチタン酸カルシウムの複合体（以下、 β -TCP-CaTiO₃複合体と記す）を、例えば、チタン系金属からなるインプラント材に被覆または複合化して、インプラント材の生体活性を改善したり、 β -TCPとチタン酸カルシウムの割合を変更することにより骨吸収性を適宜制御*



【0009】 上記固相反応は、 β -TCPから α -TCPへの結晶転移点である1150°Cよりも低い温度でも進行し、 β -TCP $[Ca_3(PO_4)_2]$ とチタン酸カルシウム $[CaTiO_3]$ のみが生成され、かつ、生成した β -TCP相が α -TCPに転移する恐れがない。

【0010】 この固相反応において、HAP粉末および酸化チタン粉末が微粒子であるほど反応性が高くなり、※50

*することができる。

【0004】 従来、 β -TCPとチタン酸カルシウムの複合化は、 β -TCP粉末とチタン酸カルシウム粉末とを混合した後、所定の形状に成形して所定温度で焼成することにより行っている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上述のような従来の β -TCP-CaTiO₃複合体の製造法では、焼成工程において β -TCPとリン酸カルシウムとを十分に複合化し得、初期焼結段階以降の焼結状態を得るためにには、約1200°C以上で焼成することが必要である。しかしながら、リン酸三カルシウム（以下、TCPと記す）は、約1150°C付近に β 相から α 相への結晶転移点があり、 α -TCPの生成を防止するためには約1150°Cよりも低温で焼成する必要がある。このため、従来の方法に従って、約1200°C以上で焼成した場合には、 β -TCPの一部または全てが α -TCPに転移してしまう。一方、約1150°C以下で焼成した場合には、 β -TCPとチタン酸カルシウムが十分に複合化し得ない。

【0006】 本発明は、かかる点に鑑みてなされたものであり、 α -TCP相が混在せず、かつ、 β -TCPおよびチタン酸カルシウムを十分に複合化することができる β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体の製造方法を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、水酸化アパタイト粉末または β -リン酸三カルシウム粉末を含有する水酸化アパタイト粉末と酸化チタンとを混合した後、焼成して β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体を得ることを特徴とする β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体の製造方法を提供する。以下、本発明をさらに詳細に説明する。HAP粉末 $[Ca_5(PO_4)_3]$ と酸化チタン粉末 $[TiO_2]$ とを混合した後焼成することにより、式（1）に示すような固相反応が起こる。

【0008】

【化1】

※上記固相反応がより低温でも進行する。HAP粉末および酸化チタン粉末の粒子径は、例えば、5~10μm以下が好ましく、1μm以下が特に好ましい。例えば、粒子径が1μm以下のHAP粉末および酸化チタン粉末を、乳鉢またはポールミルを用いて混合した後、1000°C~1100°Cで焼成することにより、上記固相反応が十分に進行し、 α -TCP相を生じることなく β -TCPとチタン酸カルシウムが複合化する。

【0011】HAP粉末および酸化チタン粉末は混合した後、所望の形状に成形して焼成することもできる。この際、HAP粉末および酸化チタン粉末をスラリー状にして成形し、乾燥後焼成することができる。HAP粉末は、 β -TCP粉末を含んでいてもよい。また、HAP粉末と酸化チタン粉末の混合比はモル比で2:1が好ましい。

【0012】

【実施例】以下、本発明の実施例について詳細に説明する。

実施例1

【0013】まず、HAP粉末を湿式粉碎法に従って製造した。すなわち、炭酸カルシウム0.067モル、リン酸水素カルシウム0.100モルおよび純水200mlをジルコニア製ボールミルポットに入れ、約1日回転摩碎してスラリーを調製した。得られたスラリーを80°Cで乾燥した後、750°Cで焼成して粉末を得た。得られた粉末についてX線回析および走査型電子顕微鏡(SEM)による観察を行った。この結果、粉末がHAPの単一相からなり、粒子径が1μm以下であることが確認された。

【0014】このようにして得られたHAP粉末と、酸化チタン粉末とをモル比がHAP:酸化チタン=2:1になるように夫々秤量し、ジルコニア製ボールミルポットに入れた。さらに、解膠剤として10重量%ポリアクリル酸アンモニウム塩水溶液を加え、回転混合してスラリーを得た。得られたスラリーを所望の形状に成形した後乾燥させた。得られた成形体を1100°Cで1時間焼成した。このようにして得られた焼成体を粉末X線回析法により評価した。この結果、焼成体が β -TCP相およびチタン酸カルシウム相のみで構成された β -TCP-CaTiO₃複合体であることが確認された。

実施例2

β -TCP粉末、HAP粉末および酸化チタン粉末から β -TCP-CaTiO₃複合体を製造した場合について説明する。

【0015】まず、 β -TCP粉末を、湿式粉碎法に従って製造した。すなわち、炭酸カルシウム0.050モル、リン酸水素カルシウム二水和物0.100モルおよ

び純水200mlをジルコニア製ボールミルポットに入れ、約1日回転摩碎してスラリーを調製した。得られたスラリーを80°Cで乾燥した後、750°Cで焼成して粉末を得た。得られた粉末についてX線回析および走査型電子顕微鏡(SEM)による観察を行った。この結果、粉末が β -TCPの単一相からなり、粒子径が1μm以下であることが確認された。

【0016】次に、酸化チタン粉末を、チタンアルコキシドを加水分解して製造した。まず、チタンテトラエト

キシド[Ti(OC₂H₅)₄]のエタノール溶液に水のエタノール溶液を添加・混合した。この混合物を熟成させた後、生成した粉末粒子を分取し、700°Cで仮焼した。得られた粉末をSEMにより観察した結果、粒子径が1μm以下であることが確認された。

【0017】実施例1で得たHAP粉末、上述の β -TCP粉末および酸化チタン粉末とをモル比がHAP: β -TCP:酸化チタン=2:2:1になるように夫々秤量し、ジルコニア製ボールミルポットに入れた。さらに、10重量%ポリアクリル酸アンモニウム塩水溶液を加え、回転混合してスラリーを得た。得られたスラリーを所望の形状に成形した後乾燥させた。得られた成形体を1100°Cで1時間焼成した。このようにして得られた焼成体を粉末X線回析法により評価した。この結果、焼成体が β -TCP相(Whitelockite)およびチタン酸カルシウム相(Perovskite)のみで構成された β -TCP-CaTiO₃複合体であることが確認された。

【0018】

【発明の効果】以上説明した如くに、本発明の β -リン酸三カルシウム-チタン酸カルシウム複合体は、 β -TCPの結晶転移点よりも低い温度で焼成することにより、 β -TCPおよびチタン酸カルシウムとを十分に複合化することができる。これにより、 α -TCP相を含まない β -リン酸三カルシウム相およびチタン酸カルシウム相のみからなる複合体を製造できる。このような複合体は、インプラントとして用いる場合に、その用途および埋入される部位に応じて、骨吸収性および生体活性を容易に制御することができる等顕著な効果を有するものである。

DERWENT-ACC-NO: 1993-408741

DERWENT-WEEK: 199351

COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Prodn. of beta-tri:calcium phosphate-calcium titanate complex for implant by mixing hydroxy apatite powder, opt. contg. beta-tri:calcium phosphate, with titanium oxide, burning to give complex for control of bone absorption and physiological activity

INVENTOR: IRIE H

PATENT-ASSIGNEE: OLYMPUS OPTICAL CO LTD[OLYU]

PRIORITY-DATA: 1992JP-112602 (May 1, 1992)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
JP 05306108 A	November 19, 1993	JA

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP 05306108A	N/A	1992JP-112602	May 1, 1992

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC DATE
CIPP	A61L27/00 20060101
CIPS	C01B25/32 20060101
CIPS	C01G23/00 20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 05306108 A

BASIC-ABSTRACT:

Hydroxy apatite (HAP) powder or hydroxy apatite powder contg. beta-tricalcium phosphate (beta-TCP) is mixed with titanium oxide. The mixt. is then burned to produce beta-tricalcium phosphate-calcium titanate complex.

USE/ADVANTAGE - Beta-TCP and calcium titanate are compounded by burning it at lower temp. than the crystal transition point of beta-TCP. The complex does not contain alpha-TCP phase. When the complex is used for implant, bone absorption property and physiological activity are controlled easily.

In an example, HAP powder (grain dia. up to 1 micron) and titanium oxide powder were measured each so that mole ratio of HAP:titanium oxide = 2:1. These were put into a zirconia ball mill pot. 10% ammonium polyacrylate soln. was added, mixed and slurry was obtd. The slurry was moulded to the desired form. The moulded body was burned at 1100 deg.C for 1 hr. The burned body was beta-TCP-CaTiO₃ complex composed only of beta-TCP phase and calcium titanate phase.

TITLE-TERMS: PRODUCE BETA TRI CALCIUM PHOSPHATE
TITANATE COMPLEX IMPLANT MIX HYDROXY
APATITE POWDER OPTION CONTAIN TITANIUM
OXIDE BURN CONTROL BONE ABSORB ACTIVE

DERWENT-CLASS: A97 D22 E33 L02 P34

CPI-CODES: A10-E05B; A12-V02; A12-W12G; D09-C01D; E31-K03; E35-K04; L02-G03A;

CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M3 *01* Fragmentation Code A220
A940 B115 B701 B713 B720 B815 B831 C108 C802
C803 C804 C805 C807 M411 M720 N515 Q254 Q453
Specific Compounds R01757 Registry Numbers 109324
129400

Chemical Indexing M3 *02* Fragmentation Code A220
A422 A940 A980 C108 C730 C801 C802 C803 C804
C805 C807 M411 M720 N515 Q254 Q453 Specific
Compounds R09764 Registry Numbers 132026

Chemical Indexing M3 *03* Fragmentation Code A220
A422 A940 A980 B115 B701 B713 B720 B815 B831
C108 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M720 N515
Q254 Q453 Markush Compounds 9351B9901

**UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-
NUMBERS:** ; 1757P ; 1966S

ENHANCED-POLYMER-INDEXING: Polymer Index [1.1] 017 ;
G0328 G0271 G0260 G0022
D01 D12 D10 D51 D53 F36
F35 F16; H0000; M9999
M2108 M2095; L9999 L2391;
L9999 L2108 L2095; S9999
S1605*R; P0088;

Polymer Index [1.2] 017 ;
ND01; Q9999 Q8048 Q7987;
Q9999 Q6928; Q9999 Q6791;
ND03;

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0229

0231

0430

1996

2198

2200

2506

2682

2765

3002

3316

Multipunch Codes: 03-

04-

074

075

079

23&

231

236

334

359

398

43&

50&

54&

609

645

678

688

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 1993-181804

Non-CPI Secondary Accession Numbers: 1993-316375

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]**

[Industrial Application] This invention relates to the manufacturing method of beta-phosphoric acid tricalcium titanic acid calcium complex.

[0002]

[Description of the Prior Art] Since a calcium phosphate system compound is excellent in biocompatibility and is coupled directly with an osseous tissue, it is used for implant like an artificial bone or bone prosthetic dentistry material. Especially beta-tricalcium phosphate $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$ (it is hereafter described as beta-TCP) tends to be absorbed by the bone, and after embedding in an osseous tissue, it has the character easily replaced by a private bone. However, to actually use beta-TCP, it is necessary to couple directly with the degree (it is hereafter described as osteoclasts nature) absorbed to a bone according to the part and use which are embedded inside of the body, and a bone, or to control what is called living body activity it is replaced by a bone and carries out private ossification.

[0003] Composite-izing the titanic acid calcium (CaTiO_3) which does not have osteoclasts nature, and beta-TCP as a means to control the osteoclasts nature and living body activity of such beta-TCP is performed. Generally, although combining a titanium system metal with an osseous tissue, without forming an intervention organization comparatively is known, this is considered for titanic acid calcium to generate on the surface of a titanium system metal. Then, osteoclasts nature can be reduced, without spoiling the living body activity of beta-TCP by composite-izing beta-TCP and titanic acid calcium. It covering or composite-izing and the complex (it is hereafter described as a beta-TCP- CaTiO_3 complex) of such beta-TCP and titanic acid calcium to the implant material which consists of titanium system metals, for example, Osteoclasts nature is controllable suitably by improving the living body activity of an implant material, or changing the rate of beta-TCP and titanic acid calcium.

[0004] Conventionally, composite-ization of beta-TCP and titanic acid calcium is performed by fabricating in predetermined shape and calcinating with prescribed temperature, after mixing beta-TCP powder and titanic acid calcium powder.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, in the above manufacturing method methods of the conventional beta-TCP-CaTiO₃ complex, in order to be fully able to composite-ize beta-TCP and calcium phosphate in a baking process and to acquire the sintering state after an initial sintering stage, to calcinate above about 1200 ** is required. However, tricalcium phosphate (it is hereafter described as TCP) has a crystal transition point from a parent phase to alpha phase near about 1150 **, and in order to prevent generation of alpha-TCP, it is necessary to calcinate it at low temperature rather than about 1150 **. For this reason, when it calcinates above about 1200 ** in accordance with the conventional method, a part or all of beta-TCP will transfer to alpha-TCP. On the other hand, when it calcinates below about 1150 **, beta-TCP and titanic acid calcium cannot fully composite-ize.

[0006] This invention is made in view of this point, and is a thing.

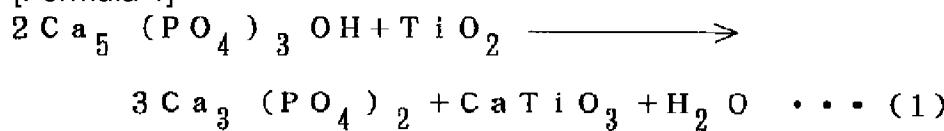
The purpose is to provide the manufacturing method of beta-phosphoric acid tricalcium titanic acid calcium complex which a phase cannot be intermingled and can fully composite-ize beta-TCP and titanic acid calcium.

[0007]

[Means for Solving the Problem] After this invention mixes hydroxylation apatite powder and titanium oxide containing hydroxylation apatite powder or beta-tricalcium phosphate powder, A manufacturing method of beta-phosphoric acid tricalcium titanic acid calcium complex calcinating and obtaining beta-phosphoric acid tricalcium titanic acid calcium complex is provided. Hereafter, this invention is explained still in detail. By calcinating, after mixing HAP powder [Ca₅(PO₄)₃] and titanium oxide powder [TiO₂], solid phase reaction as shown in a formula (1) occurs.

[0008]

[Formula 1]



[0009] The above-mentioned solid phase reaction advances also at a temperature lower than 1150 ** which is a crystal transition point from beta-TCP to alpha-TCP, There is no possibility that the beta-TCP phase which beta-TCP [Ca₃(PO₄)₂] and titanic acid calcium [CaTiO₃] were generated, and was generated may transfer to alpha-TCP.

[0010] In this solid phase reaction, reactivity becomes high, so that HAP powder and titanium oxide powder are particles, and the above-mentioned solid phase reaction advances also at low temperature more. As for the particle diameter of HAP powder and titanium oxide powder, 5-10 micrometers or less are preferred, and especially its 1 micrometer or less is preferred, for example. For example, after being mixed 1 micrometer or less of HAP powder and titanium oxide powder using a mortar or a ball mill, when particle diameter calcinates at 1000 ** - 1100 **, beta-TCP and titanic acid calcium composite-ize, without the above-mentioned solid phase reaction's fully advancing, and producing an alpha-TCP phase.

[0011] HAP powder and titanium oxide powder can also be fabricated and calcinated in desired shape, after

mixing. Under the present circumstances, HAP powder and titanium oxide powder can be made into slurry form, and can be fabricated, and it can calcinate after desiccation. HAP powder may contain beta-TCP powder. As for the mixture ratio of HAP powder and titanium oxide powder, 2:1 is preferred at a mole ratio. [0012]

[Example]Hereafter, the example of this invention is described in detail.

Example 1 [0013]First, HAP powder was manufactured in accordance with wet grinding method. That is, 0.067 mol of calcium carbonate, 0.100 mol of calcium hydrogen phosphate, and 200 ml of pure water were put into the ball mill pot made from zirconia, rotation grinding was carried out on about the 1st, and the slurry was prepared. After drying the obtained slurry at 80 **, it calcinated at 750 ** and powder was obtained. Observation by X-ray diffraction and a scanning electron microscope (SEM) was performed about the obtained powder. Powder consisted of a single phase of HAP and the result checked that particle diameter was 1 micrometer or less.

[0014]Thus, weighing of the obtained HAP powder and the titanium oxide powder was carried out, respectively so that a mole ratio might be set to HAP:titanium oxide =2:1, and they were put into the ball mill pot made from zirconia. The polyacrylic acid ammonium salt aqueous solution was added 10% of the weight as a deflocculant, rotation mixing was carried out, and the slurry was obtained. It was made to dry after fabricating the obtained slurry in desired shape. The acquired Plastic solid was calcinated at 1100 ** for 1 hour. Thus, the powder X-ray diffraction method estimated the obtained baking body. The result checked that a baking body was a beta-TCP-CaTiO₃ complex which comprised only a beta-TCP phase and a titanic acid calcium phase.

The case where a beta-TCP-CaTiO₃ complex is manufactured from example 2 beta-TCP powder, HAP powder, and titanium oxide powder is explained.

[0015]First, beta-TCP powder was manufactured in accordance with wet grinding method. That is, 0.050 mol of calcium carbonate, 0.100 mol of calcium-hydrogen-phosphate dihydrate, and 200 ml of pure water were put into the ball mill pot made from zirconia, rotation grinding was carried out on about the 1st, and the slurry was prepared. After drying the obtained slurry at 80 **, it calcinated at 750 ** and powder was obtained. Observation by X-ray diffraction and a scanning electron microscope (SEM) was performed about the obtained powder. Powder consisted of a single phase of beta-TCP, and the result checked that particle diameter was 1 micrometer or less.

[0016]Next, the titanium alkoxide was hydrolyzed and titanium oxide powder was manufactured. First, the ethanol solution of water was added and mixed at the ethanol solution of titaniumtetraethoxide [Ti(OC₂H₅)₄]. After ripening this mixture, the generated powder particle was isolated preparatively and temporary quenching was carried out at 700 **. As a result of observing the obtained powder by SEM, it was checked that particle diameter is 1 micrometer or less.

[0017]Weighing of the HAP powder, the above-mentioned beta-TCP powder, and titanium oxide powder which were obtained in Example 1 was carried out, respectively so that a mole ratio might be set to HAP:beta-TCP:titanium oxide =2:2:1, and they were put into the ball mill pot made from zirconia. The polyacrylic acid ammonium salt aqueous solution was added 10% of the weight, rotation mixing was carried

out, and the slurry was obtained. It was made to dry after fabricating the obtained slurry in desired shape. The acquired Plastic solid was calcinated at 1100 ** for 1 hour. Thus, the powder X-ray diffraction method estimated the obtained baking body. The result checked that a baking body was a beta-TCP-CaTiO₃ complex which comprised only a beta-TCP phase (Whitelockite) and a titanic acid calcium phase (Perovskite).

[0018]

[Effect of the Invention]As explained above, beta-phosphoric acid tricalcium titanic acid calcium complex of this invention can fully composite-ize beta-TCP and titanic acid calcium by calcinating at a temperature lower than the crystal transition point of beta-TCP. The complex which consists only of beta-tricalcium phosphate phase and the titanic acid calcium phase which do not contain an alpha-TCP phase by this can be manufactured. Such a complex has prominent effects -- osteoclasis nature and living body activity are easily controllable -- according to the use and part embedded, when using as implant.

[Translation done.]